

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.29.026

Ilizarov 骨搬运技术治疗胫骨感染性骨缺损合并软组织缺损*

殷照阳¹, 殷建², 孙晓^{1△}, 彭爱民³, 霍永峰¹, 盛路新¹

(1. 徐州医学院附属连云港市第一人民医院骨科 222000; 2. 南京医科大学第一附属医院骨科 210000; 3. 北京康复医院骨科 100144)

[摘要] **目的** 探讨应用 Ilizarov 技术治疗胫骨感染性骨缺损合并软组织缺损的方法和临床疗效。**方法** 自 2008 年 3 月至 2012 年 3 月共收治胫骨感染性骨缺损合并软组织缺损患者 15 例,男 9 例,女 6 例,平均 38 岁(23~54 岁),手术清创后胫骨缺损平均 7.7 cm(3.0~21.0 cm),软组织缺损面积平均 7.5 cm²(3.6~18.4 cm²)。应用 Ilizarov 技术安装外架及固定针,采用骨缺损端同步延长与加压固定、术中直接加压固定或快速加压固定后逐步延长。**结果** 术后所有患者均获得 8~36 个月的随访(平均 16.2 个月),全部患者胫骨缺损在 7~28 个月获得重建,平均 12.3 个月。4 例骨缺损端术后快速加压获得愈合。2 例对合端接触后无骨愈合征象,采用“手风琴技术”,1 例骨端愈合,另外 1 例无效后植骨愈合。9 例大段骨缺损皮肤软组织卡压于骨搬运端之间,行皮肤修整断端清理,其中 6 例同期进行松质骨植骨。14 例软组织缺损在骨搬运过程中创面逐渐缩小获得愈合,1 例特大面积皮肤缺损经游离植皮后愈合。根据 Paley 评价标准,本组优 12 例,良 2 例,中 1 例,优良率 93.3%。**结论** 应用 Ilizarov 技术选择的合适的手术方式是治疗胫骨感染性骨缺损合并软组织缺损的有效方法。

[关键词] 胫骨骨折;骨缺损;伊利扎罗夫技术;外固定器**[中图分类号]** R683**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)29-4108-04**Ilizarov technique for one-stage treatment of infected tibia defect with soft tissue defect***Yin Zhaoyang¹, Yin Jian², Sun Xiao^{1△}, Peng Aimin³, Huo Yongfeng¹, Sheng Luxin¹

(1. Department of Orthopedics, the First People's Hospital of Lianyungang City, Affiliated to Xuzhou Medical College, Lianyungang, Jiangsu 222000, China; 2. Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210000, China; 3. Department of Orthopedics, Beijing Rehabilitation Hospital, Beijing 100144, China)

[Abstract] **Objective** To explore the application and the clinical curative effect of Ilizarov technique in infected tibia defect with soft tissue defect. **Methods** It was case series retrospective study. Fifteen patients (6 women, 9 men; age 23–54, average 38) with infected tibia defect combined soft tissue defect between March 2008 and March 2012 were treated with Ilizarov external fixation. The average length tibia defect was 7.7 cm(3.0–21.0 cm), The average area of soft tissue defect was 7.5 cm²(3.6–18.4 cm²). Ilizarov external fixation was applied in the operation. **Results** All 15 patients were followed up and the mean time was 16.2 months (range, 8–36 months). The average time of the bony healing was 12.3 months (range, 7–28 months). The docking site was bony healing after rapid compression in 4 cases. The docking site was not bony healing in 2 cases. The docking site achieved bony healing by accordion technique in one case, and bone grafting in the other case. The skin and hypodermis were embedded in the docking site in 9 cases. The skin and hypodermis were displaced in 3 cases, and bone grafted at the same time in the other 6 cases. The soft tissue defect gradually become small and healed at last in the 14 cases. One case with large soft tissue defect was cured by skin grafting. According to Paley's evaluation criteria, 12 cases were excellent, 2 good, 1 moderate, giving a good to excellent rate of 93.3%. **Conclusion** Ilizarov technique is a safe and effective method to treat infected tibia defect with soft tissue defect which can completely debride infected lesions, repair the soft tissue defect, cure bone nonunion and restore the limb length.

[Key words] tibia fracture; bone defect; ilizarov technique; external fixator

随着现代社会的发展,严重的创伤致小腿开放、粉碎性骨折,导致骨与软组织坏死、感染,清创后遗留大段骨缺损和大面积软组织缺损。目前此类疾病传统治疗方法吻合血管骨移植手术要求高,术后移植骨段容易再骨折,并且骨移植长度也有限制,小腿大段骨缺损合并软组织缺损一直是困扰骨科的一大难题。近年来,Ilizarov 骨搬运技术治疗此类疾病的优越性越来越突出。徐州医学院附属连云港市第一人民医院骨科 2008 年 3 月至 2012 年 3 月共收治胫骨感染性骨缺损合并软组织缺损患者 15 例,采用 Ilizarov 骨搬运技术全部实现骨愈合,疗效满意,现报道如下。

1 资料与方法**1.1 一般资料** 本组共计 15 例患者,男 9 例,女 6 例,年龄

23~54 岁,平均 38 岁。致伤原因,11 例交通创伤,2 例重物砸伤,2 例高处坠落伤,均为开放性骨折,其中 Gustilo II 型 2 例, Gustilo III A 型 6 例, Gustilo III B 型 6 例, Gustilo III C 型 1 例。手术清创后胫骨缺损范围 3.0~21.0 cm,平均 7.7 cm。其中胫骨中段骨缺损 10 例,中远端骨缺损 4 例,近端及中段骨缺损 1 例,合并软组织缺损面积大小 3.6~18.4 cm²,平均 7.5 cm²。初次手术采用钢板固定 4 例,外固定支架固定 11 例。自受伤至改用 Ilizarov 外固定支架的时间为 2~14 个月,平均 6.3 个月。既往经过多次手术治疗,手术次数 3~6 次,平均 3.8 次。根据 Jain 等^[1]提出骨缺损和感染程度分类方法, A2 型:静息感染、清创后骨折间隙小于或等于 4 cm 4 例; B1 型:活动感染、清创后骨折间隙小于 4 cm³ 例; B2 型:活动感染、清创后骨折

* 基金项目:连云港市社会发展计划项目(ZD1405)。 作者简介:殷照阳(1981—),在职博士,主治医师,主要从事创伤、骨髓炎与骨不连的研究。 △ 通讯作者, Tel:18961326690; E-mail:sunxiaosdd@aliyun.com。

间隙大于或等于 4 cm 8 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 麻醉生效后,仰卧于可透视的手术台上。首先对伤口进行清创,彻底清除炎性肉芽组织、无血运的死骨,骨断端炎性骨要尽可能切除至骨面有血液渗出为止,实行“宁左勿右”的清创原则,修齐骨断后松开止血带,判断清创是否彻底,大量盐水冲洗。清创过程中多点多处取疑似感染组织送细菌培养,清创后抗菌油纱填充,加压包扎创口。于术前设定好的干骺端截骨部位,使用“双排套筒电钻打孔、邮票式截骨器”依次钻孔备截骨用,在远离创面部位截断腓骨(肢体缩短时),腓骨截骨水平距踝关节大于 8.0~10.0 cm。然后于小腿上、下端安放 2 个全环,胫腓骨远、近干骺端各交叉穿入两根 2.0 mm 全针,近端位于胫骨平台下 2.0 cm,远端距踝关节面 1.0 cm 以上,交叉角度大于 30°,牵张器拉紧克氏针,在胫骨骨缺损近端或远端(单向延长)或远近端(双向延长)距离截骨面交叉穿针,如胫骨缺损较大,拟使用斜拉钢针,则预先钻入橄榄针。对于胫骨骨缺损小于 2.0 cm 可一期短缩,然后行骨延长术,骨缺损大于 2.0 cm 行骨搬运。在拟同时牵张的皮肤上安装皮肤牵引针,皮肤缺损在 4.0 cm×3.0 cm 以下,可用骨段延长与皮肤延长术同期修复,大的皮肤缺损可酌情作一些肢体缩短,以加速创面愈合和减少加压固定的时间。旋转截骨两端使断端完全分离,C 臂机透视调整力线,皮肤缺损处无菌油纱条覆盖。

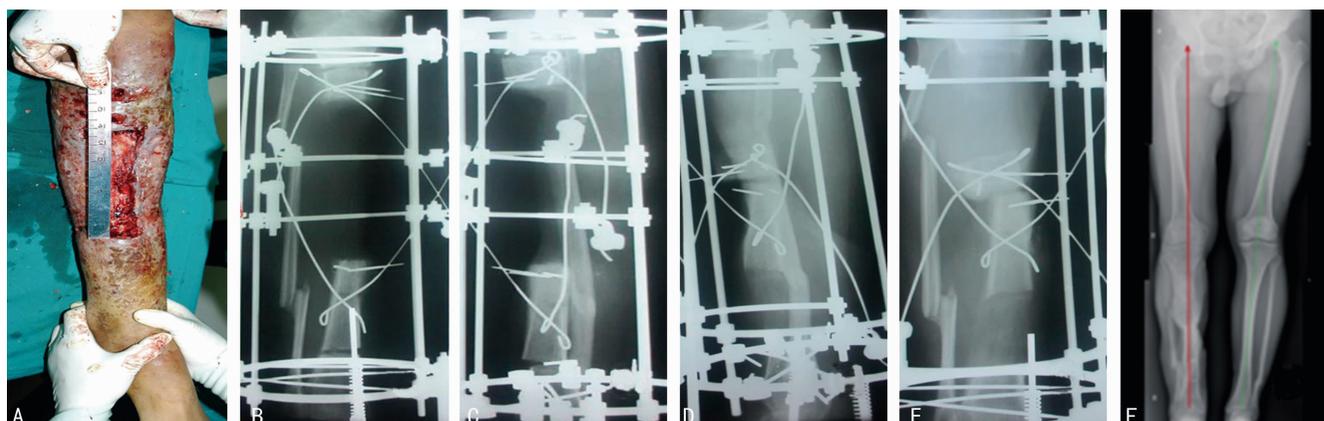
1.2.2 术后处理 根据药敏应用敏感抗生素,伤口定期换药,确保引流通畅。抬高患肢以减轻肢体肿胀,术后就进过 1 周间歇期,第 8 日按照每天 1.0 mm,每天 4 次,即 0.25 mm 次快速牵拉 5 d,复查 X 线片,判断截骨是否牵开,然后改为每天 3

次,即每天 0.75 mm 的速度匀速牵拉。鼓励患者进行膝关节的主动活动,牵拉开始后患者即可下床部分负重,术后 3 周复查 X 线片,注意观察延长区域骨矿化的程度,根据矿化程度适时调整牵拉速度及频率。

1.2.3 判断标准 根据 Paley^[2]评价标准:优:骨折愈合,无复发感染,局部畸形小于 7°,肢体不等长小于 2.5 cm;良:骨折愈合,3 项中的 2 项;中:骨折愈合,3 项中的 1 项;差:骨折未愈合或再骨折,或 3 项均不满意。

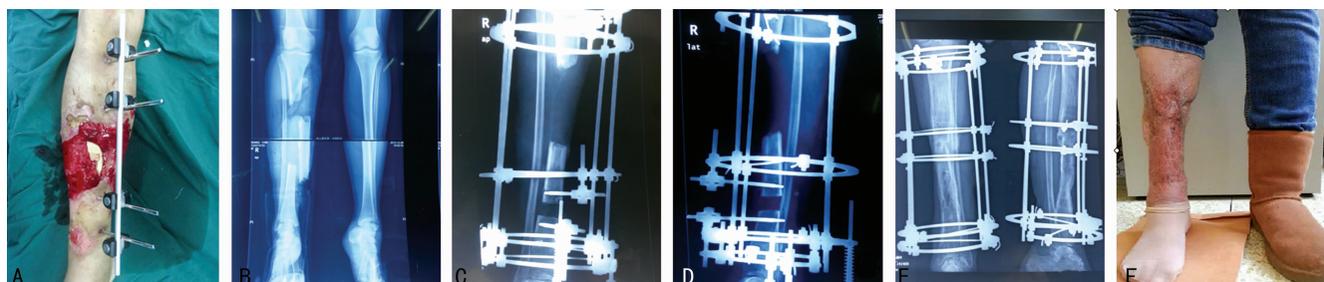
2 结果

术后所有患者均获得 8~36 个月的随访(平均 16.2 个月),全部患者胫骨缺损在 7~28 个月获得重建,平均 12.3 个月,4 例骨缺损端术后快速加压,对合端接触加压后获得愈合。2 例对合端接触后无骨愈合征象,应用“手风琴技术”,1 例最终骨端愈合,另外 1 例未愈合,后通过植骨而愈合。9 例大段骨缺损骨延长断端接触时皮肤软组织卡压于骨搬运端之间,行皮肤修整,其中 6 例同期行断端清理、松质骨植骨后愈合。14 例软组织缺损在骨搬运过程中创面逐渐缩小获得愈合,1 例大面积皮肤缺损经游离植皮后愈合。3 例患肢缩短畸形,较健侧肢体短缩 0.5~0.8 cm,平均 0.7 cm,3 例患肢成角畸形,患肢向前成角 6°~10°,平均 8°,3 例患肢旋转畸形,较健侧外旋 8°~10°,平均 9°,3 例足下垂畸形,二次手术矫形获得满意效果。1 例胫骨远端骨缺损伴感染,反复渗出,清创后愈合,9 例出现不同程度的钉道感染,经过局部换药后好转。牵引过程中,11 例出现不同程度膝部疼痛,3 例出现小腿后方肌肉疼痛,停止牵引 1 周后疼痛好转继续牵引。本组优 12 例,良 2 例,中 1 例,优良率 93.3%。典型病例见图 1、2。



A: 术前患肢外观;B、C: 正侧位 X 线片示清创后安装 Ilizarov 外固定架,胫骨缺损 12.0 cm;D、E: 正侧位 X 线片示二期胫骨远近端截骨双向骨与皮肤延长;F: 术后 420 d 胫骨骨性愈合。

图 1 典型病例 1



A: 患肢术前外观;B: 术前患肢摄片;C、D: 正侧位显示双向骨搬运;E: 对合端接触愈合良好,延长段骨矿化良好;F: 双下肢等长,患者负重行走。

图 2 典型病例 2

3 讨论

胫骨感染性骨与软组织缺损传统的治疗方法是一期清创

控制感染,二期创面覆盖,3~6 个月感染不复发条件下松质骨植骨治疗骨不连或是骨缺损,治疗周期长,手术次数多,术后肢

体短缩、再骨折等并发症较多。对于感染性骨缺损,国内、外不少学者报道,但疗效仍不确定,而且对于骨缺损大于 4.0 cm,采用骨移植治疗不仅骨量需要较大,并且需要长时间保护来避免负重后再骨折^[3]。感染性骨缺损治愈的关键是控制感染,而骨感染久治不愈的主要原因是清创不彻底和引流不畅通,胫骨感染清创后取出游离死骨后,骨折断端间遗留一定的间隙,不但不会加重感染,相反,引流通畅有利于感染的治疗。Ilizarov 外固定架结合带蒂皮瓣转移治疗小腿感染性骨折不愈合伴皮肤软组织缺损,但是皮瓣覆盖创面需要在感染基本控制后全身及局部创面情况良好的情况下进行,且有皮瓣坏死的风险。Ilizarov 技术对于治疗合并软组织的骨缺损有其独特优势,在进行骨延长的同时可以同期进行皮肤软组织的牵拉而减小甚至闭合创面。软组织缺损面积较小时,在骨搬运过程中软组织缺损面积会逐渐缩小至闭合而治愈。对于较大软组织缺损,伴随骨搬运软组织缺损面积逐渐减小,那么需要植皮或皮瓣覆盖的面积也相应减小。本组小腿软组织缺损 3.0 cm×2.0 cm 以下的创面术中急性短缩获得闭合,软组织缺损纵向长度小于骨缺损的长度时,创面在骨搬运过程中逐渐缩小而得到治愈。大面积皮肤软组织缺损,合并骨外露的患者随着骨搬运的进行,肉芽组织逐渐覆盖外露的骨面,待创面条件好转后植皮而治愈。

Ilizarov 外固定骨搬运技术的适应证:胫腓骨开放性骨折致大段骨缺损合并或不合并软组织,胫骨感染性大段骨缺损合并软组织缺损并且炎症已局限。禁忌证包括截骨处软组织感染、广泛瘢痕及延长骨段不足 6.0 cm。目前大多数学者的观点是胫骨骨缺损长度小于 2.0~3.0 cm 且局部感染得到控制的条件下可以选择松质骨移植,大段胫骨骨缺损可以选择带血管蒂腓骨移植,但术后容易出现骨不连或再骨折,对于合并的大面积软组织缺损选择皮瓣覆盖,而骨搬运技术可以同时解决骨与软组织缺损的难题,所以大段骨缺损合并软组织缺损是骨搬运技术的最佳适应证。预截骨周围软组织感染可能导致骨延长段的感染,一旦感染后果严重,故术中宜“先截骨后清创”以避免医源性感染。

骨搬运方式有 3 种,(1)同步延长与加压固定:适用于胫骨缺损而腓骨完整,清创彻底且软组织缺损较小时,应用骨搬运治疗骨缺损的同时可同期治愈软组织缺损。(2)术中直接加压固定:适用于胫骨和腓骨均有缺损,骨缺损 2.0 cm 以下且感染已治愈,需要注意加压后远端肢体血运情况。(3)快速加压逐步延长(加压快于延长速度):胫骨和腓骨均有缺损,骨与软组织缺损均大于 6.0 cm 且感染基本治愈,不管是术中直接加压还是术后快速加压同样需要密切注意肢体远端血运。不同研究^[4-7]对于胫骨一期短缩长度意见不一,本研究认为如果骨缺损小于 2.0 cm,术中可以采取急性短缩骨缺损端是相对安全的,术后进行骨延长,这样可以同时封闭较小软组织缺损而闭合创面,但是术中不可过度短缩胫骨缺损端,因过度短缩会使短缩处血管、神经迂曲受压而出现血管、神经危象。对缺损范围在 2.0~5.0 cm 者,骨缺损位于下段时术后可以对骨缺损断端快速加压长度最长 5.0 cm,同时进行截骨段搬运,骨缺损位于上段时快速加压长度最好小于 2.0 cm,肢体短缩过程中需密切观察肢体末梢血运。而对于胫骨缺损大于 5.0 cm,可以选择单向或双向骨段转移-延长搬运,不做术中或术后的快速加压术。对于胫骨大段骨缺损,患者需要长期携带外固定支架,给患者的生活带来极大不便,任义军等^[8]使用外固定支架同时或骨搬运结束时植入髓内钉,骨搬运结束后骨端初步愈合后可今早去除外固定支架,从而大大缩短后外固定支架佩戴时间,但是对于合并软组织缺损的患者并不合适,髓内钉的外

露可能导致慢性骨髓炎的发生。

骨搬运开始前对合端的处理尤为重要,骨端应完全去除死骨,切除硬化骨,对合端予以修整,避免骨搬运后期因对合端接触面小导致骨端不愈合。骨搬运对合端接触后出现不愈合原因有很多,包括皮肤软组织嵌入,对合端硬化,接触面不平整或骨搬运段错位导致骨端接触面小。本组患者 4 例骨缺损端术后快速加压,对合端接触加压后获得愈合。2 例对合端接触后无骨愈合征象,应用“手风琴技术”,1 例最终骨端愈合,另外 1 例未愈合,后通过自体髂骨松质骨植骨而愈合。9 例大段骨缺损骨延长断端接触时皮肤软组织卡压于骨搬运端之间,行皮肤修整,其中 6 例患者因骨搬运前骨缺损过长,待搬运骨端过短而骨端清创不彻底,在骨搬运结束时对合端硬化,予以断端清理继续对合端加压、植骨最终骨端愈合。1 例患者在骨搬运期间未定期复查摄片,对合端接触后发现骨端错位,予以适当回牵后调整骨搬运方向获得骨端对合。大多病例会因为胫骨骨段缺损而出现皮肤软组织凹陷,骨搬运端顶着菲薄的皮肤不断进行搬运,在骨搬运后期往往需要二次手术进行皮肤修整。不同研究^[9-11]对于骨搬运后期对合端是否需要植骨也存在不同看法。有文献报道嵌插于对合端的软组织在骨端不断加压的过程中会逐渐萎缩凋亡,最终随着对合端的逐渐靠近达到骨端愈合。对合端没有软组织嵌入,骨端接触面较大时加压对合端可获得骨性愈合,但是如果摄片显示对合端硬化时应彻底清创后继续骨搬运。如果对合端加压固定 3 个月仍没有骨愈合征象,可以试行“手风琴技术”1~2 个周期,如果试行“手风琴技术”仍然没有对合端骨性愈合迹象时应及时进行自体骨植骨。本组 2 例病例应用该技术,1 例最终骨端愈合,另外 1 例未愈合,后通过植骨而愈合,但是手风琴技术增加了外固定支架固定时间,增加了钉道感染和松动的机会。所以,骨搬运后期如果骨搬运端有皮肤软组织嵌入,应行皮肤软组织修整,避免嵌入的软组织影响对合端骨愈合,同时对骨搬运端接触后愈合能力进行评估,估计愈合不佳在皮肤修整手术同期进行松质骨搬运端植骨。

Ilizarov 治疗周期长,影响最终疗效因素众多,为获得满意的患肢功能,围术期及重建过程中需注意以下方面:(1)术前应纠正全身感染中毒的症状,感染局限而稳定,软组织无炎性水肿。(2)按照 Ilizarov 技术要求组建稳定的外架结构,钢针拉张张力应与钢针直径匹配。如果是由原临时的外固定架改为 Ilizarov 外固定架,穿入克氏针应避开原有的内固定钉道,如果因患肢长期不负重导致的胫骨骨质疏松,应适当增加不同平面克氏针的数量以增加固定强度,同时增加一根由前向后的固定的半钉能明显增加骨端的矢状位方向的稳定性。(3)术中采用双排套筒电钻打孔“邮票式截骨”,创伤小,尽可能地保留了截骨端骨膜的附着,有利于术后骨搬运过程中新骨再生。(4)术中或术后加压时应随时密切观察肢体远端血运,如果发现远端肢体有血运障碍时应停止加压或减慢加压速度。(5)术后应观察固定钉道的有无炎症反应及有无松动,一旦发现应及时处理,局部换药,严重时暂停骨搬运并全身应用抗菌药物,本组患者钉道感染经过常规钉道处理获得愈合,少数需要更换钢针。术中应用 1.5~1.8 mm 细钢针穿骨,拉张后多平面、多角度固定于钢环上,能明显减少穿针的创伤及钉道感染^[12]。钢针钻速过快引起组织过热亦是引起钉道感染的因素,因此可适当减慢钢针钻速。(6)术后定期摄片复查,根据骨缺损端成角或移位,及时调整牵引针的方向或延长速度和频率来纠正。(7)鼓励患者早期下床活动,主动进行膝关节的功能锻炼,防止出现膝关节的屈曲畸形及踝关节的马蹄畸形,如果发现应早期处理,通过理疗或调整牵引针的方向来纠正。选择胫骨远端

作为截骨端时宜同期固定踝关节以避免踝跖屈畸形的发生。本组患者中多数患者在骨搬运过程中出现不同程度膝关节疼痛,予以暂停牵引好转后继续骨搬运,或辅助使用止痛药物。(8)胫骨延长过程中患肢可部分负重,延长结束后骨痂矿化密度未达到正常前为骨痂矿化初期,患者可逐步增加负重重量,骨痂矿化达到正常骨密度后属矿化后期,患肢可逐步完全负重,6~8 周后分次拆除骨外固定,钢针拆除根据“阶段性最佳固定刚度”概念^[13],随着骨愈合强度的增加而逐渐减少钢针固定的数量,来减少再次骨折的发生率。

目前,骨搬运技术是国内外治疗长骨骨缺损、骨髓炎的首选方法,Ilizarov 技术通过胫骨骨端截骨-延长术同时解决了大段骨缺损和大面积软组织缺损的问题,减少了手术次数,尽可能保留患肢功能,疗效确切,所以 Ilizarov 技术是治疗胫骨感染性骨缺损合并软组织缺损的有效方法,提高了此类创伤的治愈率并改善了患者的生活质量。

参考文献

[1] Jain AK, Sinha S. Infected nonunion of the long bones[J]. Clin Orthop Relat Res, 2005(431):57-65.
 [2] Paley D, Maar DC. Ilizarov bone transport treatment for tibial defects[J]. J Orthop Trauma, 2000, 14(2):76-85.
 [3] May JW Jr, Jupiter JB, Weiland AJ, et al. Clinical classification of posttraumatic tibial osteomyelitis[J]. J Bone Joint Surg (Am), 1989(71):1422-1428.
 [4] Sen C, Kocaoglu M, Eralp L, et al. Bifocal compression-distraction in the acute treatment of grade III open tibia fractures with bone and soft-tissue loss: a report of 24 cases[J]. J Orthop Trauma, 2004, 18(3):150-157.
 [5] El-Rosasy MA. Acute shortening and re-lengthening in

the management of bone and soft-tissue loss in complicated fractures of the tibia[J]. J Bone Joint Surg Br, 2007, 89(1):80-88.

[6] 吴其常, 张志刚, 卞传华, 等. 骨段输送治疗下肢大段骨缺损[J]. 骨与关节损伤杂志, 2003, 18(2):94-96.
 [7] Robert Rozbruch S, Weitzman AM, Tracey Watson J, et al. Simultaneous treatment of tibial bone and soft-tissue defects with the Ilizarov method[J]. J Orthop Trauma, 2006, 20(3):197-205.
 [8] 任义军, 严立, 胡锐, 等. Ilizarov 技术治疗 Cierny-Mader III、IV 型胫骨创伤性骨髓炎的疗效评价[J]. 中华创伤骨科杂志, 2013, 15(10):845-848.
 [9] Paley L, Catagni M, Argnani F, et al. Ilizarov treatment of tibial nonunions with bone loss[J]. Clin Orthop Relat Res, 1998(241):146-165.
 [10] Lacobellis C, Berizzi A, Aldegheri R. Bone transport using the Ilizarov method: a review of complications in 100 consecutive cases[J]. Strategies Trauma Limb Reconstr, 2010(5):17-22.
 [11] Mahaluxmivala J, Nadarajah R, Allen PW, et al. Ilizarov external fixator: acute shortening and lengthening versus bone transport in the management of tibial non-unions [J]. Injury, 2005, 36(5):662-668.
 [12] 秦泗河. Ilizarov 技术概述[J]. 中华骨科杂志, 2006, 26(9):642-645.
 [13] 夏和桃. 关于骨折固定的适应性刚度概念[J]. 中华创伤骨科杂志, 2007, 9(12):1170-1172.

(收稿日期:2015-04-21 修回日期:2015-07-26)

(上接第 4107 页)

[5] Han Y, Guo Q, Zhang M, et al. CD69⁺ CD4⁺ CD25⁻ T cells, a new subset of regulatory T cells, suppress T cell proliferation through membrane-bound TGF-beta 1[J]. J Immunol, 2009, 182(1):111-120.
 [6] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases[J]. J Immunol, 1995, 155(3):1151-1164.
 [7] Rudensky AY. Regulatory T cells and Foxp3[J]. Immunol Rev, 2011, 241(1):260-268.
 [8] Qin A, Wen Z, Zhou Y, et al. MicroRNA-126 regulates the induction and function of CD4⁽⁺⁾ Foxp3⁽⁺⁾ regulatory T cells through PI3K/AKT pathway[J]. J Cell Mol Med, 2013, 17(2):252-264.
 [9] Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3[J]. Science, 2003, 299(569):1057-1061.
 [10] Oderup C, Cederbom L, Makowska A, et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4-dependent down-modulation of costimulatory molecules on dendritic cells in CD4⁺ CD25⁺ regulatory T-cell-mediated suppression[J]. Immunology, 2006, 118(2):240-249.
 [11] Domagala-Kulawik J, Hoser G, Dabrowska M, et al.

CD4⁺/CD25⁺ cells in systemic inflammation in COPD [J]. Scand J Immunol, 2011, 73(1):59-65.

[12] Roos-Engstrand E, Pourazar J, Behndig AF, et al. Expansion of CD4⁺ CD25⁺ helper T cells without regulatory function in smoking and COPD [J]. Respir Res, 2011(12):74.
 [13] Pridgeon C, Bugeon L, Donnelly L, et al. Regulation of IL-17 in chronic inflammation in the human lung[J]. Clin Sci (Lond), 2011, 120(12):515-524.
 [14] Lane N, Robins RA, Corne J, et al. Regulation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of regulatory T-cells and Th17 cells[J]. Clin Sci (Lond), 2010, 119(2):75-86.
 [15] Murphy KM, Stockinger B. Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances[J]. Nat Immunol, 2010, 11(8):674-680.
 [16] Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med, 2009, 360(23):2445-2454.
 [17] Hou J, Sun Y, Hao Y, et al. Imbalance between subpopulations of regulatory T cells in COPD[J]. Thorax, 2013, 68(12):1131-1139.

(收稿日期:2015-04-13 修回日期:2015-05-16)